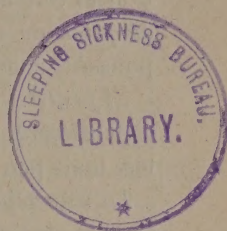


EXTRAIT DES
ARCHIVES DE L'INSTITUT PASTEUR DE TUNIS
Fascicule I. — Février 1908

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY	
Coll.	weTROmec
Call	pan
No.	WC715
	1908
	N645

SUR TROIS CAS D'INFECTION SPLÉNIQUE INFANTILE A CORPS DE LEISHMAN OBSERVÉS EN TUNISIE

par Charles NICOLLE



I. — Observations

Observation I (C. Nicolle et E. Cassuto)⁽¹⁾

C. L., née à Tunis, en octobre 1905, de parents français, venus tout jeunes dans le pays et pouvant être considérés comme acclimatés. Père horticulteur, atteint antérieurement de paludisme; mère sujette à des crises néphrétiques; rien d'autre à noter dans les antécédents héréditaires.

L'enfant, née à terme et dans d'excellentes conditions, a été allaitée d'abord par sa mère, puis par plusieurs nourrices successives et sevrée à quinze mois; elle a marché à un an.

Etat général parfait jusqu'à ces derniers mois.

La maladie actuelle a débuté vers la fin du mois de mai 1907, par de petits troubles gastro intestinaux avec diarrhée, coïncidant avec des poussées dentaires. Un léger mouvement fébrile de un à deux jours de durée accompagnait ces symptômes qui disparaissaient en laissant l'enfant dans un état presque normal. De petits accès de fièvre avec constipation et inappétence ont été observés à la suite; ils cédaient à l'absorption de faibles doses de calomel. Cet état subpathologique dura environ un mois.

Le 28 juin, à la suite de l'ingestion de fraises et de pêches, la température s'élève brusquement à 39° 5. Le ventre est légèrement ballonné, dur, douloureux. Diarrhée modérée, selles jaunes, fétides, grumeleuses. La fièvre se maintient pendant quelques jours, irrégulière, s'élevant

(1) Un résumé de cette observation, alors incomplète, a été présenté par M. Laveran à l'Académie de Médecine, le 1^{er} octobre 1907.



22200148511

brusquement parfois et alternant avec des périodes d'apyrexie accompagnées de sueurs profuses. La palpation des organes abdominaux ne montre rien d'anormal, pas de retentissement sur les centres nerveux.

Le 6 juillet, après deux à trois jours d'apyrexie complète et de guérison apparente, la température s'élève à nouveau brusquement, en même temps qu'apparaissent sur le visage et sur les membres inférieurs de grosses vésicules remplies d'un liquide clair. Ces vésicules, prises pour une éruption de varicelle, évoluaient en quelques jours; il y eut plusieurs poussées successives précédées chacune d'un accès fébrile.

31 juillet. — Les troubles gastro intestinaux qui semblaient amendés reparaissent. Inappétence absolue; selles jaunes, grumeleuses, fréquentes, mais peu abondantes.

La rate dépasse d'un travers de doigt le rebord costal; elle est mobile et semble douloureuse à la pression. Le pouls est fréquent (110 à 130). La courbe thermométrique revêt un caractère plus régulier, quoiqu'intermittent. Quelques frissons. L'examen du sang prélevé au doigt ne décèle la présence d'aucun hématozoaire. Pas de pouvoir agglutinant sur le bacille typhique et le bacille paratyphique A; agglutination faible et sans valeur ⁽¹⁾/₍₂₀₎ du *micrococcus melitensis*. Cinq injections hypodermiques de 0,30 centigrammes de sulfate de quinine n'ont amené aucune amélioration.

Le diagnostic de fièvre méditerranéenne est porté par élimination et l'enfant envoyée en France pour y faire un séjour à la campagne. Elle part le 2 août. A ce moment, la température était assez élevée, la diarrhée persistait légère, le ventre restait tendu, la rate dépassait d'un à deux travers de doigt le rebord costal; l'enfant, très inquiète, se plaignait de quelques douleurs dans les membres, mais l'amaigrissement n'était pas notable.

Pendant le séjour en France, aux environs de Marseille, les troubles gastro-intestinaux s'aggravent et la diarrhée devient profuse. Plusieurs régimes alimentaires sont essayés sans succès.

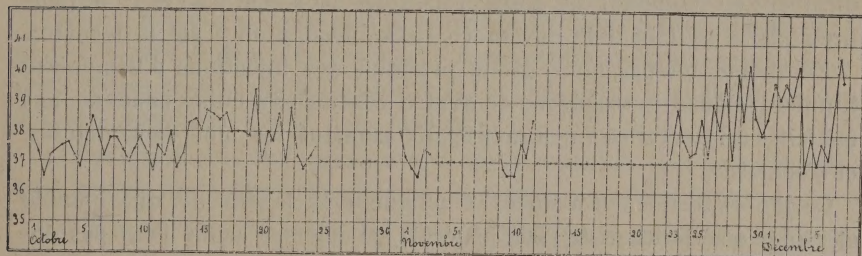
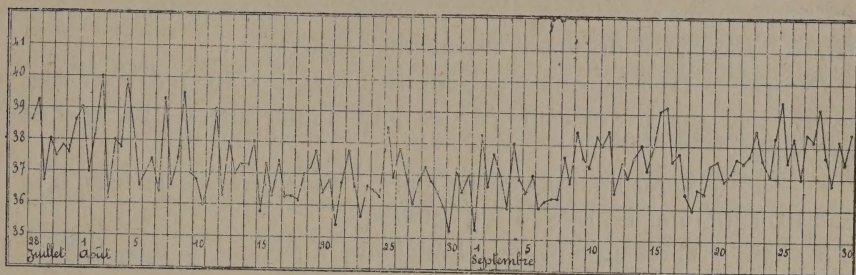
Le 10 août, apparition d'une nouvelle vésicule au genou. Le 23, épistaxis assez abondante qui se répètera le 6 septembre.

Du 26 au 31 août, période d'amélioration apparente, mais la rate augmente rapidement de volume.

Le 1^{er} septembre, retour de la fièvre, avec frissons. Le médecin traitant porte à nouveau le diagnostic de paludisme et pratique plusieurs injections de quinine qui ne sont suivies d'aucun résultat. Apparition d'œdèmes fugaces peu marqués, siégeant aux membres inférieurs.

Le 7 septembre, on ramène l'enfant à Tunis dans un état de cachexie extrême et tout à fait méconnaissable; la teinte de la peau est très pâle, presque diaphane; les traits sont tirés; l'enfant conserve cependant toute son intelligence; la voix est forte, le regard vif. Le ventre est tendu,

sonore à la percussion ; son ballonnement contraste avec l'amaigrissement du thorax, de la tête et des membres. *La rate est extrêmement hypertrophiée*, son bord antérieur atteint la ligne médiane et son extrémité inférieure descend à cinq centimètres au-dessous de l'ombilic et à deux centimètres au-dessous d'une ligne réunissant les deux épines iliaques.



La consistance de l'organe paraît diminuée; sa mobilité est très nette. *Matité du foie normale*. Aucune hypertrophie ganglionnaire, mésentérique ou autre.

Il existe une discordance manifeste entre le pouls très fréquent (120 à 140) et la température. La fièvre est très irrégulière; souvent dans une même journée, le thermomètre s'élève à deux ou trois reprises, pour s'abaisser pendant les heures intercalaires bien au-dessous de la normale.

Les urines très pâles, sont assez abondantes. L'inquiétude est continue. L'alimentation instituée pour soutenir les forces de l'enfant (régime lacto-farineux), n'accentue pas les troubles gastro intestinaux, d'ailleurs peu notables; selles parfois grumeleuses et fétides, sans être jamais abondantes. Pas de vomissements. Ventre souvent ballonné.

Les œdèmes des membres inférieurs, d'abord fugaces, semblent devenir persistants; ils cèdent à l'action des diurétiques (theobromine, oxymel scillitique).

Le diagnostic de Kala-Azar a été porté le 12 septembre à la suite d'une ponction de la rate pratiquée par l'un de nous, *l'examen des frottis sur lames y ayant montré la présence des corps de Leishman-Donovan*. Deux autres ponctions, faites les 21 septembre et 27 novembre, ont fourni des constatations analogues. Nous donnons plus loin avec quelques détails les résultats de ces examens.

Le diagnostic ayant été posé, devant l'ignorance de tout traitement spécifique, nous avons institué chez notre malade des injections sous-cutanées d'atoxyl. Ces injections ont été ainsi réglées :

1^{re} série. — Trois injections consécutives de 0,15; 0,10; puis 0,05 centigrammes, séparées chacune par un jour d'intervalle, les 20, 22 et 24 septembre.

2^e série. — Après un repos de dix jours. Trois injections de 0,20; 0,15 et 0,10 centigrammes, les 2, 4 et 6 octobre.

3^e série. — Après un repos de quatre jours. Injections de 0,25; 0,20 et 0,15 centigrammes les 11, 13 et 15 octobre.

Nous avons modifié ultérieurement le mode d'administration de ce médicament en inoculant des doses croissantes espacées : 0,25 le 1^{er} novembre; 0,30 le 10; 0,35 le 18 novembre. Cette inoculation a été la dernière.

En même temps, nous avons pratiqué des injections d'hémoplasie Lumière. Douze inoculations de quatre centimètres cubes chacune ont été faites à intervalles à peu près égaux pendant les mois de septembre et d'octobre.

Ce double traitement a amené, ainsi que nous le verrons, une notable et rapide amélioration de l'état général; les œdèmes seuls n'ont pas été modifiés et même ont paru augmenter.

Au 16 septembre, on note un œdème de la face d'une durée de deux jours. Toux quinteuse; à l'auscultation, le timbre de la respiration est rude.

Le 18 septembre, éruption purpurique constituée par de petits éléments ayant pour siège les aines et les régions voisines.

Une analyse d'urine, pratiquée le 21 septembre par M. Boselli, chimiste à l'Institut Pasteur, a donné les résultats suivants :

Densité : 1009; acidité (en SO^4H^2) 0,66; urée : 8,942; chlorures (en NaCl) 3,72; phosphates (en Ph^2O^5) 0,82 par litre. Traces d'albumine; absence de sucre, d'indican et d'urobiline; absence d'acétone et d'acides biliaires. La quantité d'urine émise varie d'un litre à un litre et quart par 24 heures.

Les selles, examinées deux jours plus tard, n'ont montré la présence d'aucun œuf d'helminthe.

Le 25 septembre, après la première série d'injections d'atoxyl, l'état général semble s'améliorer; appétit excellent, les digestions se font très

bien, le ventre est moins ballonné. L'éruption purpurique a disparu; mais les œdèmes réapparaissent: œdèmes blancs, durs, fugaces, siégeant principalement aux extrémités et sur la paroi abdominale.

Le 8 octobre, après la deuxième série d'injections d'atoxyl, diminution notable de la rate, laquelle semble surtout plus plate, moins épaisse. On peut la prendre dans la main par son bord postérieur. Etat général très notablement amélioré. L'enfant a fait quelques pas, ce qui ne lui était pas arrivé depuis trois mois. Fonctions digestives normales malgré la fièvre; œil vif, angoisse moindre. Quelques râles muqueux dans tout le poumon. Pouls très rapide; pâleur toujours extrême.

Le 15 octobre, apparaissent brusquement des œdèmes périarticulaires très douloureux, inflammatoires. Ces œdèmes prennent successivement les genoux, puis les poignets. Rougeur, chaleur locale, impotence fonctionnelle. En même temps, diminution de la quantité des urines, inappétence, vomissements. Ces phénomènes d'apparence rhumatismale disparaissent au bout de cinq jours. Traces d'albumine dans l'urine.

La rate est très diminuée et comme abaissée, on peut la saisir entièrement avec une main. On sent à la palpation du bord postérieur de l'organe la présence de deux encoches; l'extrémité inférieure descend à deux centimètres au-dessous de l'ombilic; le bord antérieur s'est éloigné, il est à quatre centimètres de la ligne médiane.

Le foie dépasse de deux travers de doigt le rebord costal; jusqu'à présent, aucun signe d'hypertrophie de cet organe n'avait été noté.

Du 22 octobre au 20 novembre, période d'apyrexie presque complète. L'état général semble s'améliorer encore; la pâleur même diminue. L'enfant repose bien. L'appétit est bon, les fonctions digestives et rénales s'accomplissent normalement; œdèmes très fugaces et très légers. Pour la première fois, la guérison nous semble possible.

La rate semble varier de dimensions d'un jour à l'autre, ce qui tient sans doute à ce qu'elle est de plus en plus mobile. Elle paraît s'aplatir davantage.

Le 20 novembre, sans cause apparente, diminution de l'appétit, quelques vomissements; légère poussée fébrile.

Le 27 novembre, nouvelle ponction de la rate. L'organe est très descendu et très mobile. L'enfant paraît en bonne voie, les œdèmes sont presque nuls, mais les fonctions digestives se font moins bien. Vomissements, tendance à la constipation; toux sèche persistante, quelques râles muqueux dans les deux poumons.

A la suite de la piqûre, élévation de température brusque et vomissements, mais aucun signe de réaction péritonéale. Le lendemain, engorgement sous maxillaire à gauche. L'enfant souffre et se plaint de la tête.

Eruption aphteuse sur la muqueuse buccale. Râles muqueux nombreux. Œdèmes légers des pieds et du dos des mains.

Le 30 novembre, œdème fugace frappant très rapidement d'abord la moitié gauche de la face, puis l'autre moitié. Impossibilité d'ouvrir les paupières qui sont très gonflées. Rien aux yeux. Œdème de la paroi abdominale. La rate semble augmentée de volume. Agitation, fièvre; l'enfant souffre très visiblement.

Le 3 décembre, un liquide seropurulent s'écoule de l'oreille gauche, les douleurs ont cessé, la température s'est abaissée. Les œdèmes de la face ont disparu, mais il existe des œdèmes singuliers, en bracelet, prenant un segment de membre (avant-bras, jambe); ces œdèmes sont très douloureux.

Le 5 décembre. — Agitation intense, délire, fièvre très élevée, angoisse. L'oreille coule assez abondamment, il n'existe pas de symptôme de méningite.

Le 6 décembre au matin, l'enfant semble assez calme. La température s'est abaissée, les œdèmes ont presque complètement disparu. Toux sèche, persistante, gros râles muqueux à l'auscultation, pas de dyspnée.

Dans la nuit, brusquement, frisson violent, dyspnée très notable, angoisse, anurie. Une révulsion générale calme l'enfant.

Le 7 décembre, à 7 heures du matin, très violent accès de dyspnée, angoisse extrême, agitation, sueurs froides, mort en quelques minutes. L'intelligence a été conservée jusqu'au dernier moment.

Autopsie. — Les parents de l'enfant ont bien voulu nous autoriser à pratiquer une autopsie partielle. Cette opération a eu lieu le jour même du décès à 7 heures du soir, soit douze heures après la mort.

Nos constatations ont porté sur les organes suivants : rate, foie, rein gauche, pancréas, ganglions mésentériques, segment du jejunoiléon, languette du bord inférieur du poumon droit prélevée à travers une brèche du diaphragme.

A l'ouverture du corps, présence d'une assez notable quantité de liquide clair dans la cavité péritonéale.

La *rate* est énorme, elle remplit une bonne partie de la moitié gauche de l'abdomen en avant et sa presque totalité en arrière. Pas d'adhérences; les ponctions n'ont laissé aucune trace à la surface de l'organe. Ses dimensions sont de 18 centimètres en hauteur, 11 en largeur, 4 pour la grande épaisseur. La partie la plus épaisse de la rate est son extrémité supérieure, surtout en arrière; le bord antérieur et l'extrémité inférieure sont aplatis et minces.

Nous retrouvons facilement le long du bord postérieur les deux encoches perçues par la palpation pendant la vie. La couleur est brune, la consistance assez friable; le poids atteint 480 grammes.

Le *foie* est à peine augmenté de volume, ferme, de couleur normale à la surface et à la coupe.

Le *rein gauche*, d'aspect normal, pèse 62 grammes. *Pancréas* sain. *Ganglions mésentériques* un peu gros, roses sur la coupe.

Le segment d'*intestin grêle* examiné (1^m50 portant sur le jéjuniléon) ne montre ni ulcérations, ni congestion; les plaques de Peyer ont leur aspect ordinaire.

La languette du *poumon* droit donne par expression un peu de liquide spureux, mais le tissu n'est pas congestionné et la languette flotte sur l'eau. On ne peut dire, à proprement parler, qu'il y ait œdème pulmonaire. Il existe un peu de liquide dans la cavité pleurale.

On trouvera plus loin les résultats des examens faits sur les produits prélevés pendant la vie et sur ceux recueillis à l'autopsie.

Etiologie. — Il ne nous a pas été possible de déterminer l'étiologie de ce cas. Les parents de l'enfant habitent une maison de la ville européenne paraissant répondre à toutes les conditions d'hygiène. L'enfant n'est sortie de chez eux que pour aller dans leur jardin, situé dans la banlieue immédiate de Tunis ou chez des amis. Elle semble n'avoir été en contact avec aucune personne atteinte d'une affection analogue à la sienne, ses nourrices avaient ou ont été depuis reconnues saines.

Un seul point nous avait paru quelque temps devoir être retenu. Une chienne appartenant à un voisin, et avec laquelle l'enfant jouait de temps en temps, a présenté au printemps quelques symptômes morbides : amaigrissement, fièvre, troubles de la vue; ceux-ci ont amené une cécité presque totale. Ces symptômes ont accompagné (peut-être suivi ou précédé) un avortement.

Nous avons examiné cette chienne qui, sauf l'état de ses yeux, paraît actuellement en parfaite santé. Son sang périphérique, le liquide de ponction de sa rate ne présentaient aucun parasite; les animaux (rats blancs, chiens) inoculés avec ces produits sont restés indemnes et leur sang, examiné à plusieurs reprises, n'a montré la présence d'aucun hématozoaire.

Il est à noter que dans le cas de Cathoire (renseignement inédit) l'enfant malade avait été également en contact avec des chiens, mais notre confrère n'avait pu obtenir aucun renseignement sur ceux-ci, encore moins les examiner.

La recherche d'insectes parasites sur l'enfant ou dans la maison (punaises, puces, etc.), n'a donné aucun résultat.

L'étiologie reste donc des plus obscures.

Observation II inédite (C. Nicolle et Naamé)

C. J., sexe masculin, né en janvier 1906, âgé par conséquent de 23 mois. A été vu par nous pour la première fois le 14 décembre et revu deux jours après; ne nous a pas été ramené depuis, malgré nos instances.

Parents bien portants; le père français, né dans les Landes, habite en Tunisie depuis 9 ans; la mère italienne y est venue il y a 15 ans. Un autre enfant âgé de 5 ans, indemne. Le domicile de la famille est St-Cyprien (25 kilomètres à l'ouest de Tunis), où le père exerce la profession d'agriculteur.

L'enfant a présenté les premiers symptômes de son infection en juillet 1907. Il venait alors de faire un séjour d'un mois à Tunis, chez une tante habitant le quartier voisin du port, connu sous le nom de Petite-Sicile. Ce quartier bâti sur des terrains gagnés à même le lac El-Bahira, est constitué par des constructions misérables, composées généralement d'un seul rez-de-chaussée, la population en est presque exclusivement italienne (sicilienne); les logements sont mal aérés, sales, anti-hygiéniques; les parasites de toute espèce y pullulent.

Nous n'avons pas visité la maison habitée par la tante du malade, mais il n'y a pas lieu de supposer qu'elle soit différente des logements voisins; elle est tout au moins, par son voisinage, solidaire de leur mauvaise hygiène.

Il est infiniment probable que c'est pendant son séjour d'un mois dans ce quartier que l'enfant a contracté sa maladie. Fait intéressant à noter, le domicile de l'enfant n'est pas éloigné de plus de deux cents mètres de celui occupé par notre premier malade.

Les symptômes du début ont été des troubles digestifs légers attribués à l'évolution dentaire, puis le ventre a grossi et la diarrhée s'est établie. Une fièvre irrégulière que les parents décrivent mal, s'est déclarée vers la même époque pour persister jusqu'au moment de notre examen. L'enfant a maigri considérablement, ses forces ont diminué et la teinte de ses téguments est devenue tout à fait pâle. Pas d'éruptions cutanées, pas d'hémorrhagies, aucun œdème.

Un médecin, consulté au mois d'août, a constaté l'hypertrophie de la rate et pratiqué des injections intramusculaires de quinine; l'une d'elles a amené la production d'un abcès fessier considérable dont une cicatrice longue d'une douzaine de centimètres atteste la gravité.

Depuis quelques jours, l'enfant présente un empâtement dur et douloureux de la région sous-maxillaire médiane, cet empâtement s'accompagne d'un œdème étendu des parties voisines; il existe une plaque de sphacèle sur la face profonde de la muqueuse labiale.

A l'examen, en dehors de cet accident surajouté, nous constatons un amaigrissement et une pâleur extrêmes; aucun œdème des membres; le ventre est très fortement ballonné; à sa surface, un réseau veineux se dessine très développé. La rate est énorme, elle occupe toute la moitié gauche de l'abdomen; elle descend jusqu'au contact de l'épine iliaque; par la palpation, on sent nettement son bord antérieur et son extrémité inférieure, l'organe est ferme, non douloureux. Le foie déborde à peine les fausses côtes; il n'y a pas d'engorgement ganglionnaire.

Une ponction de la rate pratiquée ce jour (14 décembre) montre la présence de nombreux corps de Leishman.

Nous revoyons l'enfant deux jours plus tard, une nouvelle ponction lui est faite qui permet la culture du parasite.

L'atoxyl est ordonné et une première injection pratiquée ce même jour (30 centigrammes). Les parents sans doute effrayés par le souvenir de l'abcès fessier déterminé par une injection de quinine, ne nous ont plus ramené l'enfant. Nous avons appris qu'il était mort huit jours après notre second examen.

Les recherches expérimentales auxquelles a donné lieu ce cas sont exposées plus loin.

Observation III résumée (L. Cathoire 1905)⁽¹⁾

M..., né à la Goulette, en juin 1903, de parents français, récemment arrivés de France. L'enfant a été allaité par sa mère et n'a présenté aucun trouble gastro intestinal pendant l'été. Vers l'automne, on constate de la pâleur et de l'apathie qui vont en augmentant peu à peu jusqu'en janvier où surviennent, avec de l'inappétence, une constipation assez opiniâtre et une fièvre oscillant de 37°5 à 38°5; fièvre irrégulière présentant souvent le type inverse. En février, on constate l'augmentation de volume de la rate, de la gingivite hémorrhagique, de légères épistaxis et probablement des melaena. A partir du milieu de février, la température, qui jusque là avait oscillé de 37°2 à 39°, ne dépasse plus 37°.

L'anémie a été s'accroissant avec amaigrissement relatif, cyanose des extrémités sans œdème, hypertrophie de la rate qui arrive à mi-chemin entre l'ombilic et l'épine iliaque droite; matité du foie normale, pas d'engorgement ganglionnaire. Une injection de sérum artificiel pratiquée dans le flanc, a déterminé quelques taches locales de purpura. Mort dans les premiers jours de mars.

Un examen du sang pendant la vie a donné la formule leucocytaire sui-

(1) Cette observation a donné lieu à deux publications : *Académie de Médecine*, 22 mars 1904 et *Archives générales de Médecine* 1905, p. p. 1426 et 1427; elle a déjà été résumée dans ces *Archives* 1906, fasc. II, p. 93. Notre texte actuel donne à peu de chose près le texte de l'auteur.

vante : Polynucléaires 5%, mononucléaires 29, lymphocytes 66. Pas d'hématies nucléées.

Autopsie sommaire autorisée par la famille : rate énorme 12 sur 6 $\frac{1}{2}$, deux taches de perisplénite, couleur rouge foncé, tissu non ramolli. Autres organes intestinaux pâles; ganglions mésentériques normaux; foie plutôt petit, jaune paille.

Le diagnostic de piroplasmose a été porté par M. Laveran, sur l'examen de frottis de rate prélevés par M. Cathoire à l'autopsie. Les parasites très caractéristiques y étaient en nombre considérable.

M. Cathoire, revoyant plus tard les préparations de sang faites par lui pendant la vie, y a trouvé de très rares leucocytes mononucléaires porteurs de parasites.

II. — Étude microscopique des cas I et II

L'observation de M. Cathoire n'avait donné lieu qu'à la seule constatation, d'ailleurs capitale, de la présence de parasites identiques aux corps de Leishman sur les frottis de pulpe splénique recueillis à l'autopsie de son malade.

Plus heureux, nous avons pu faire une étude microscopique et expérimentale assez complète des deux cas que nous avons observés. Nous en exposerons parallèlement les résultats. Le premier cas, ayant permis des recherches plus étendues, fera l'objet d'un plus long développement.

I. — Examen des produits recueillis pendant la vie

A) Sang splénique. — *Cas I.* — Trois ponctions de la rate ont été pratiquées au cours de la maladie, les 12 et 21 septembre, le 27 novembre. Elles ont donné des résultats identiques. Si le traitement par l'atoxyl semble bien avoir amené une amélioration, celle-ci ne s'est traduite par aucun changement appréciable à l'examen microscopique du sang de la rate.

L'aspect de nos préparations est celui décrit par les auteurs anglais dans le Kala-Azar. Les parasites, absolument semblables aux corps de Leishman sont très nombreux; ils se présentent sous trois aspects : *isolés, intracellulaires, groupés* en nombre variable dans une sorte de *gangue*.

I. — Isolés (voir figure B). Ce sont des éléments arrondis ou plus souvent ovalaires, de dimensions assez variables, puisque dans ce dernier cas ils peuvent mesurer de trois μ à quatre μ cinq de longueur sur deux à deux μ huit de large.

Les deux masses chromatiques se voient très nettement.

Le *grand karyosome*, ovale ou arrondi, bien coloré, occupe généralement une situation médiane par rapport au grand axe et voisine de l'un des grands bords de l'élément.

Le *petit karyosome*, disposé ordinairement en face de lui, offre toujours une coloration d'une intensité plus grande, la méthode de Giemsa le teinte en rouge grenat, alors que le grand karyosome reste violet; il affecte la forme d'un point ou plus souvent d'un petit batonnet; souvent perpendiculaire au grand axe du parasite.

Le premier mesure, dans sa forme ovale, de 1 μ , 5 à 2 μ , 5 sur 1 à 1 μ , 5; la largeur du petit ne dépasse pas 0 μ , 5 sa longueur pouvant atteindre le triple.

Aucun de ces éléments ne présente de trace de flagelle. Les uns sont absolument libres; d'autres sont enveloppés par une substance à contour mal défini, colorée en bleu violacé très pâle. Cette substance, dont les dimensions variables peuvent être réduites à celle d'une auréole à peine appréciable, est identique à la gangue qu'on observe autour des parasites agglomérés. Ainsi que nous le verrons plus loin, elle est d'origine leucocytaire.

II. — *Intracellulaires* (voir figure A). L'élément le plus souvent et le plus abondamment parasité est une grande cellule mononucléaire dont le noyau peut d'ailleurs se fragmenter à mesure que les dimensions du protoplasma s'accroissent.

Nous avons compté dans certains de ces macrophages, véritables cellules géantes, jusqu'à 50 et même 80 parasites. Jamais le noyau ne paraît envahi. On trouve parfois dans une même cellule des corps de Leishman et des débris de globules rouges. Ces derniers sont toujours en voie de digestion phagocytaire; il est rare par contre d'observer des formes de dégénérescence du parasite.

Des cellules de moindres dimensions peuvent servir d'hôtes aux corps de Leishman : cellules de la rate, leucocytes mononucléaires de volume ordinaire, formes de transition entre ces cellules et les lymphocytes. Nous n'avons jamais trouvé de lymphocytes ou de polynucléaires neutrophiles parasités.

La fragilité des grandes cellules à corps de Leishman est extrême. Nous verrons que sur les coupes de rate, les parasites extra-cellulaires sont exceptionnels, douteux même. Lorsqu'on pratique les frottis, le léger traumatisme que subissent ces éléments, véritables sacs à parasites, suffit pour les déchirer, d'où le nombre considérable de corps de Leishman libres qu'on rencontre et le nombre relativement restreint de ceux que l'on trouve encore en place dans les cellules hôtes.

III. — *Parasites contenus dans des gangues. Nature de ces gangues.* (voir figure C). Un certain nombre de parasites sont contenus, non dans des cellules, mais dans une substance mal définie à laquelle MM. Laveran et Mesnil, dans leur étude du Kala Azar, ont donné le nom de *gange*.

Nous avons essayé de nous rendre compte par des examens répétés de la nature de ces *gangues*. Très fréquentes sur nos préparations, elles présentent des dimensions et des caractères variables. Tantôt extrêmement réduites, elles ne forment qu'une sorte d'auréole à contour plus ou moins régulier autour d'un ou de quelques parasites, tantôt elles atteignent le volume d'un globule rouge, souvent même un volume double ou triple. Le nombre des parasites qu'elles contiennent est généralement en raison de leurs dimensions. Lorsque celles-ci sont voisines de celles d'une hématie et que le contour de la *gange* est presque régulier, l'analogie avec un globule rouge est assez grande, et nous ne sommes pas étonnés que certains auteurs, MM. Mesnil et Laveran en particulier, trouvant dans le Kala Azar des formes identiques, aient pensé qu'il s'agissait d'hématies parasitées. Nous avons pu nous rendre compte que, sur nos préparations, cette opinion ne pouvait être soutenue. Il existe, en effet, tous les intermédiaires entre la *gange* réduite aux dimensions d'une auréole autour d'un parasite et les débris volumineux de protoplasma nettement leucocytaire à contour irrégulier, porteurs de nombreux corps de Leishman. Les réactions colorantes de la substance qui constitue la *gange* sont dans tous les cas exactement les mêmes. Nous avons pu surprendre sur certains mononucléaires, à demi écrasés au moment où le frottis avait été pratiqué, le mode de production de ces curieux éléments. Une des figures qui accompagnent ce mémoire (A), montre d'une façon très nette comment le protoplasme leucocytaire dissocié par le traumatisme du frottis se fragmente et donne ainsi naissance à plusieurs débris qui s'isolent autour des parasites qu'ils contiennent. Qu'un de ces débris prenne en roulant, une forme arrondie, si ses dimensions sont celles d'un globule rouge, l'analogie avec cet élément sera très grande (*fig. C*). Nous comprenons donc l'opinion soutenue par certains savants, quoique nous ne puissions nous y rattacher.

Pour nous, les corps de Leishman sont toujours inclus dans les leucocytes ou dans leurs débris; s'ils deviennent libres, c'est par suite de la désagrégation de ces éléments, désagrégation sans doute possible spontanément dans l'organisme, mais ordinairement consécutive au traumatisme occasionné par le frottis; *ils ne sont jamais contenus dans des globules rouges.*

Nous avons vu dans le sang splénique *des formes de multiplication du parasite*; celle-ci a lieu par division longitudinale. Les figures tout à fait démonstratives en sont rares.

Cas II. — Deux ponctions de la rate ont été faites, les 14 et 16 décembre; elles ont donné des résultats identiques.

Nous ne croyons pas devoir insister ici sur nos constatations qui ont été les mêmes que chez le malade de l'observation I. Nos ponctions nous ayant donné plus de pulpe splénique que de sang, les parasites nous ont paru plus nombreux dans ce cas; ils étaient aussi plus fréquemment intracellulaires.

B) Sang périphérique. — *Cas I.* — Trois examens ont été faits du sang pendant la vie aux dates suivantes : 10, 14 et 21 septembre.

10 septembre (examen pratiqué par M. Comte, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur). Pas de globules rouges nucléés; formule leucocytaire: Polynucléaires 32, grands mononucléaires et formes de transition 40, lymphocytes 28, absence d'éosinophiles. Aucun parasite, hématozoaire du paludisme ou autre.

14 septembre. Formule leucocytaire : Polynucléaires 26, grands mononucléaires et formes de transition 41, lymphocytes 33. Absence d'éosinophiles et de globules rouges nucléés. Aucun parasite du sang.

21 septembre. Formule leucocytaire : Polynucléaires 32, grands mononucléaires et formes de transition 36, lymphocytes 32, absence d'éosinophiles. Pas d'hématies nucléées. *Un grand mononucléaire contient cinq corps de Leishman.*

Dans tous ces examens, le sang s'est montré pâle, très anémique. Il n'a pas été pratiqué de numération des globules, ni de dosage de l'hémoglobine.

Cas II. — Un seul examen a été pratiqué le 16 décembre; il a donné les résultats suivants : Absence d'hématozoaires. Pas d'hématies nucléées. Formule leucocytaire : Polynucléaires 25, mononucléaires et formes de transition 44, lymphocytes 31. Absence d'éosinophiles.

C) Autres produits. — Nous n'avons trouvé aucun parasite à l'examen (21 septembre) de la sérosité des œdèmes et du dépôt centrifugé de l'urine de notre premier malade. Ses selles (23 septembre) ne présentaient aucun œuf d'helminthe.

II. — Examen des produits recueillis à l'autopsie de notre premier malade

A) Rate. — *Frottis.* — L'aspect est sensiblement le même que sur les préparations recueillies pendant la vie. Il nous a semblé cependant que les parasites étaient un peu moins nombreux que lors de nos derniers examens. Cette impression tient probablement à ce qu'ils se sont tou-

jours montrés contenus dans des cellules ou dans des débris cellulaires. Les altérations qui se produisent après la mort ont eu sans doute pour résultat de diminuer la fragilité des éléments anatomiques; d'autre part il est possible que le mode de préparation des frottis, ayant été dans ce cas moins brutal, les cellules aient mieux résisté. Les éléments parasités sont toujours des mononucléaires de dimensions tantôt énormes, tantôt normales ou intermédiaires; leur noyau peut être multiple, mais aux caractères du protoplasma et des fragments nucléaires, on reconnaît facilement l'origine de ces cellules.

Jamais nous n'avons trouvé de corps de Leishman dans des polynucléaires véritables (neutrophiles), des lymphocytes ou des globules rouges. Les parasites n'occupent jamais le noyau des cellules qu'ils ont envahies. Les formes de multiplication sont les mêmes que sur les frottis recueillis pendant la vie.

Coupes. — L'examen des coupes confirme ces données. Les cellules mononucléaires ou leurs débris constituent l'habitat exclusif des corps de Leishman; ces cellules paraissent appartenir à l'endothélium des capillaires sanguins; il ne semble pas y avoir de parasites réellement libres.

B) Foie. — *Frottis.* — Les parasites, moins nombreux que sur les frottis de rate, se présentent à cela près avec des caractères identiques. Ils sont contenus dans des mononucléaires presque toujours très volumineux, bien plus rarement dans des débris cellulaires (ganges); on n'en rencontre aucun de libre.

Les mononucléaires du foie peuvent héberger un nombre de corps de Leishman aussi considérable que les cellules les plus parasitées de la rate.

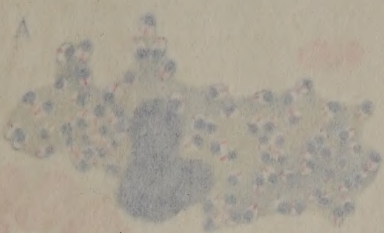
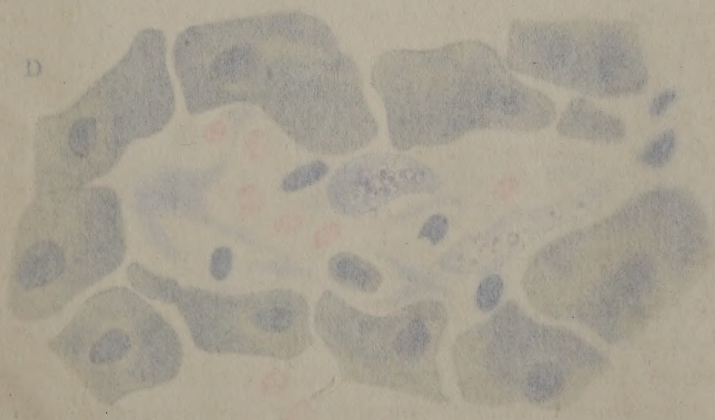
Coupes. — Sur les coupes, l'organe est sain. Les parasites sont exclusivement contenus dans les *cellules endothéliales des vaisseaux*, principalement des capillaires. Ces cellules prennent souvent des dimensions considérables et font saillie dans la lumière du vaisseau qu'elles peuvent réduire à l'état d'une simple fente; elles contiennent un nombre variable de corps de Leishman, parfaitement reconnaissables à leur forme, leurs dimensions et la présence des deux karyosomes.

La réduction de la lumière des vaisseaux du foie est peut-être pour quelque chose dans le développement de la circulation veineuse collatérale observée sur la paroi abdominale de nos malades.

C) Ganglions mésentériques. — Sur les frottis, nous n'avons trouvé aucun parasite. Les coupes nous en ont montré cependant d'exceptionnels. Ils sont exclusivement contenus dans les *cellules endothéliales* de quelques capillaires sanguins et s'y présentent avec les mêmes caractères que dans le foie.

1 à 13 — Formes de culture en milieu Novy-Neal (voir le texte).
 Leishman dans les cellules endothéliales.
 D. — Capillaire du foie montrant la présence des corps de
 C. — Corps inclus dans un débris leucocytaire (vague)
 B. — Corps libres.
 de la rate.
 A. — Corps de Leishman inclus dans une cellule mononucléaire

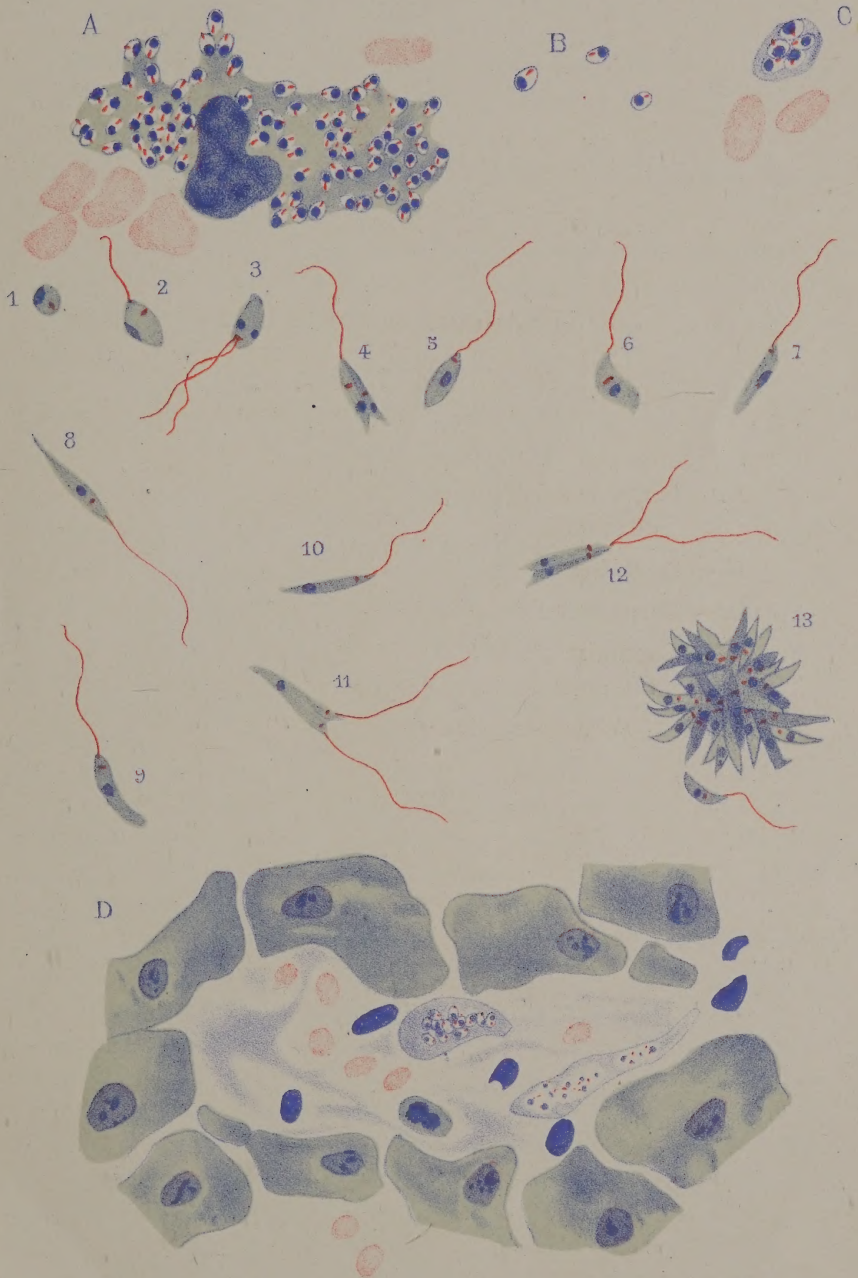
Explication des figures



8

Explication des figures

- A. — Corps de Leishman inclus dans une cellule mononucléaire de la rate.
- B. — Corps libres.
- C. — Corps inclus dans un débris leucocytaire (*gangue*)
- D. — Capillaire du foie montrant la présence des corps de Leishman dans les cellules endothéliales.
- 1 à 13 — Formes de culture en milieu Novy-Neal (voir le texte).



D) Rein. — Organe parfaitement sain. Aucun parasite, intracellulaire ou non, sur les frottis ou sur les coupes.

E) Pancréas — Mêmes résultats que pour le rein. Rien à noter du côté des îlots de Langerhans.

F) Intestin. — La structure de l'intestin est normale. Les coupes passant par les plaques de Peyer, ne montrent aucune altération de ces organes. Aucun parasite.

G) Poumon. — Pas de parasites, pas de lésions d'œdème appréciables.

La méthode de coloration qui nous a donné les meilleurs résultats pour les coupes, consiste dans l'emploi de la solution de Giemsa suivi d'un lavage à l'eau, puis de l'insolubilisation par la solution de tannin à 2 %.

III. — Étude expérimentale des cas I et II Cultures du parasite

Cas I

Cultures. — C'est à Rogers (*Lancet* 23 juillet 1904), que revient le mérite d'avoir le premier obtenu le développement sur milieu artificiel des corps de Leishman isolés du Kala Azar. Les premières cultures étaient faites par l'ensemencement du produit de ponction splénique en sang citraté à 10 % ; ces tubes étaient mis ensuite à 27° ou mieux à 22°. Nous renvoyons aux différents articles publiés par Rogers pour l'étude des conditions et des caractères de culture de son parasite. (*British Med. Journ.* 17 sept. 1904; *Quarterly Journ. of. Mem.* 3 nov. 1904). Ces résultats ont été confirmés par Chatterjee (*Lancet*, 3 déc. 1904 et 5 janvier 1905), Leishman et Statham (*Journ. R. Army Med. Corps.* mars 1905), Christophers (*Scient. Mem. Gov. of Ind.* 1905) et Mackensie (*J. R. Army*, nov. 1905).

Dans ses communications les plus récentes (*Lancet*, 3 juin 1905 et *Proc. Roy. Soc.* 26 février 1906), Rogers préconise l'addition au sang citraté d'une petite quantité de solution d'acide citrique.

Sur ces milieux, les résultats sont inconstants, la culture ne vit qu'un temps assez court (1 à 2 semaines) et les repiquages positifs paraissent n'avoir été obtenus que très exceptionnellement.

Nous avons essayé vainement de cultiver nos parasites dans le nouveau milieu de Rogers (sang de lapin citraté additionné d'acide citrique). Deux tentatives pratiquées avec le produit de deux ponctions de la rate ne nous ont donné que des résultats négatifs. A la température de 22°, les parasites se sont conservés pendant sept jours avec leurs caractères ordinaires

sans subir de modifications appréciables, mais sans se multiplier. Au huitième jour, ils ont commencé à s'altérer, pour devenir méconnaissables à partir du douzième jour.

Les ensemencements dans l'eau de condensation de tubes de gélose au sang (milieu de Novy et Néal) nous ont donné au contraire une culture positive (produit de ponction splénique du 27 novembre). Rogers n'avait pu obtenir le développement de son microbe dans ce milieu.

A 22°, température que nous avons choisie à l'exemple de nos prédécesseurs anglais, la culture se fait lentement. Au troisième jour, on ne note encore aucune multiplication des parasites. C'est seulement vers le septième jour que celle-ci se produit. Au douzième jour, la culture est déjà très abondante. La vitalité du microbe paraît très longue ; nous possédons des cultures âgées de deux mois dans lesquelles les parasites sont encore vivants et mobiles.

La repiquage des cultures est aisé, nous avons déjà obtenu six passages successifs ; au sixième passage, la culture est aussi abondante qu'au premier ; il n'y a pas de raison pour que les repiquages ne puissent être continués indéfiniment.

Notre milieu est ainsi préparé : à des tubes d'agar ordinaire (bouillon de viande 1 litre, peptone 10 grammes, sel marin 5 grammes) à réaction très faiblement alcaline (7 cent. cubes de la solution normale de soude sont ajoutés après neutralisation parfaite au tournesol), liquéfiés vers 50°-55°, nous mélangeons un tiers de leur volume de sang de lapin prélevé par ponction aseptique du cœur ; les tubes sont inclinés et abandonnés ainsi une demi-journée à la température ordinaire ; on les cachète ensuite à la cire et on les porte d'abord cinq jours dans l'étuve à 37°, puis un temps égal dans celle à 22°. Ces dernières manipulations n'ont pas seulement pour but de vérifier la stérilité de nos milieux, mais de permettre la diffusion des substances nutritives de la partie solide dans l'eau de condensation.

Nous avons pu nous convaincre que des tubes qui venaient d'être préparés convenaient mal au développement des parasites. Nous essayons actuellement des milieux moins complexes et nous espérons pouvoir donner bientôt une technique simplifiée de la culture de ces microbes. L'ensemencement doit être fait aussitôt après le prélèvement du sang splénique⁽¹⁾ et les tubes ensemencés doivent être cachetés avec le plus grand soin afin d'éviter la dessiccation.

(1) Pour pratiquer la ponction splénique, se servir d'une aiguille fine et neuve, en acier, montée sur une seringue ; bien vérifier le fonctionnement de la seringue, stériliser à l'autoclave, mettre à sécher à l'étuve. Cette dernière précaution est indispensable, car une trace d'eau restée dans la seringue nuit considérablement aux préparations microscopiques. Appliquer sur la peau une couche de teinture d'iode, piquer au milieu. Faire d'abord les ensemencements, puis les frottis sur lames.

Sur ce milieu, les corps de Leishman se présentent avec des caractères variables suivant le stade auquel on observe le parasite (voir les diverses figures de la planche qui accompagne ce travail).

L'élément le plus jeune est un corps presque identique aux formes qui se voient dans l'organisme humain; il est seulement d'un volume plus considérable, double ou triple ordinairement (fig. 1); on reconnaît facilement le *grand karyosome* et le *petit*, tous deux de dimensions un peu plus grandes. Le parasite, à ce stade, est arrondi, ovalaire ou piriforme. Un état plus avancé est celui que représente la figure 2; même aspect, mêmes dimensions (16 μ sur 12 sur la figure), même structure intérieure; on observe seulement de plus la présence d'un *flagelle* plus ou moins long, en général un peu plus long que le parasite lui-même. L'origine de ce flagelle est sur certains corps très manifestement en rapport avec le petit karyosome (fig. 3). Aux stades plus avancés, le parasite s'éloigne de plus en plus de l'aspect qu'il présentait dans l'organisme pour revêtir celui d'un flagellé typique. Les figures 5, 6, 7, 8, 9 et 10 montrent les formes, les dimensions et les variétés de structure qu'on peut alors observer. D'abord court, ovale ou piriforme (5, 6), le parasite s'allonge (7, 8) jusqu'à devenir très long et très étroit (9, 10). Ses dimensions, suivant ces formes, varient de 8 à 24 μ en longueur sur 4 à 15 μ pour la largeur. Le flagelle offre toujours une longueur égale ou légèrement plus grande que celle du corps. L'extrémité opposée au flagelle (extrémité postérieure), arrondie dans les formes trapues, s'effile de plus en plus jusqu'à devenir quelquefois pointue dans les formes plus longues.

L'aspect et les dimensions des deux karyosomes sont peu variables. Le gros karyosome, arrondi ou ovalaire (dans les formes étroites), présente ordinairement dans le premier cas, un diamètre de 2 μ ; il mesure 3 μ sur 1 μ 5 dans les formes les plus minces. Le petit karyosome, toujours en batonnet, ne dépasse guère 1 μ en largeur, sa longueur pouvant varier du double au triple.

Les deux karyosomes sont disposés toujours de la même manière, le petit du côté du flagelle, le grand du côté de l'extrémité opposée. Dans ce rapport constant, leur siège précis est très variable. Généralement placés à distance l'un de l'autre, on peut les voir se rapprocher, venir même en contact (nos figures représentent les principales de ces dispositions); ils peuvent lorsqu'ils sont ensemble occuper le centre de l'élément ou l'une des extrémités; l'un peut être central, l'autre périphérique ou bien chacun peut siéger vers une extrémité du parasite.

La méthode de Giemsa colore le grand karyosome en violet, le petit en rouge, le flagelle offre une coloration intermédiaire, le protoplasma se teinte en bleu violacé.

L'épaisseur du cil varie suivant l'intensité ou la durée de la coloration, plus celle-ci est poussée loin, plus le dépôt de matière colorante à la surface du flagelle en augmente le volume apparent.

Les formes de multiplication sont très abondantes sur nos cultures, la division longitudinale en est le seul mode. Elle peut se produire à tous les stades de développement du parasite. D'où les images variées dont quelques-unes sont reproduites par les figures 3, 4, 11, 12.

La division commence tantôt par un karyosome, tantôt par l'autre; il ne semble y avoir aucune règle à cet égard. La séparation du flagelle en deux est un phénomène souvent précoce.

Sur les cultures datant d'une douzaine de jours, on remarque la présence de quelques *rosaces*; celles-ci deviennent de plus en plus abondantes à mesure que la culture vieillit. Elles se rencontrent surtout au contact de la partie solide du milieu ou vers le fond du tube. Dans ces rosaces, les parasites sont agglomérés, leur extrémité antérieure, c'est-à-dire le flagelle, dirigée vers le centre de la rosace (voir figure 13).

A l'exception des parasites qui siègent au centre des rosaces volumineuses et des individus dégénérés qu'on trouve dans les très vieilles cultures, toutes les formes que nous venons de décrire sont *mobiles*. Leur déplacement se fait le flagelle en avant, il est généralement, sauf pour les formes minces, assez peu rapide, souvent l'infusoire oscille seulement sur place.

Le cil se voit très nettement sur les préparations non colorées, il est animé d'un mouvement ondulatoire très rapide qui lui donne alors la forme d'une spire.

Sur aucun parasite, nous n'avons vu trace d'une membrane ondulante.

La technique qui nous a donné les meilleurs résultats pour les préparations colorées, consiste à recueillir le liquide de culture, à le déposer dans un tube de verre de faible diamètre (pipette) à extrémité conique, à l'additionner de sérum physiologique, puis centrifuger. On aspire ensuite le liquide et on le remplace encore une fois par du sérum physiologique neuf; on centrifuge à nouveau; puis le dépôt est étendu sur lames; on fixe par l'alcool absolu une heure, on colore enfin par la solution de Giemsa étendue.

Cas II

Le produit d'une ponction de la rate pratiquée le 16 décembre, a été ensemencé par nous dans le même milieu de culture qui nous avait permis d'obtenir le développement des parasites de notre premier cas. Les tubes ensemencés ont donné tous des cultures positives; celles-ci ont pu déjà être repiquées une fois avec succès.

Les caractères morphologiques des corps flagellés obtenus dans ces cultures sont ceux que nous avons décrits. Il nous paraît donc inutile de répéter ici une description déjà faite plus haut.

*IV. — Identité morphologique de nos parasites
avec les corps de Leishman. Rapports de l'infection qu'ils causent
avec le Kala-Azar et l'anémie splénique infantile*

Au point de vue morphologique, les corps de Leishman observés chez nos deux malades sont identiques aux parasites décrits par les auteurs anglais dans le Kala-Azar. Examinés dans les frottis de rate et dans les coupes d'organes, ils se présentent avec les mêmes caractères; les cellules qui les contiennent sont les mêmes cellules : globules mononucléaires et cellules endothéliales des vaisseaux. En culture, la ressemblance avec les formes flagellées découvertes par Rogers est également complète. On ne saurait trouver d'autre caractère différentiel que l'impossibilité ou nous avons été de faire pousser nos parasites en sang citraté et l'impuissance de Rogers à cultiver les siens sur milieu de Novy et Néal. Cette différence tient sans doute à des détails de technique que notre savant collègue et nous avons involontairement négligés. Nous tenterons à nouveau la culture en sang citraté et nous ferons connaître les résultats que nous aurons obtenus.

Nous avons pu examiner une des préparations de frottis de rate du cas de Cathoire, le parasite y offre les mêmes caractères que sur les nôtres.

Il s'agit donc dans les trois cas tunisiens d'un parasite, sinon identique du moins impossible à distinguer au point de vue morphologique des corps découverts par Leishman dans le Kala-Azar. Seule, l'étude expérimentale (inoculations, vaccinations réciproques), si elle est possible, permettra d'identifier totalement ou de séparer ces organismes si voisins.

Si nous comparons, d'autre part, les symptômes présentés par nos malades avec le tableau clinique que décrivent les auteurs anglais dans le Kala-Azar, la similitude est tout aussi complète.

Le Kala-Azar se caractérise en effet par les symptômes suivants : fièvre irrégulière, anémie progressive, amaigrissement extrême, troubles digestifs, hypertrophie considérable de la rate, hypertrophie moindre du foie, œdèmes transitoires, et d'une façon moins constante par des hémorrhagies par diverses voies, une éruption petéchiale, la coloration bronzée de la peau (d'où le nom de la maladie : Kala-Azar, fièvre noire) des douleurs rhumatoïdes. La quinine et les sels sont sans action sur l'évolution de la maladie dont la terminaison presque fatale est la mort.

Abstraction faite de la coloration bronzée de la peau, signe d'importance secondaire, inhérent probablement à la couleur de la peau des indous (dans les trois cas tunisiens, il s'agissait d'enfants français), le tableau symptomatique est exactement celui qu'ont présenté nos malades. Si nous avions à résumer en particulier l'observation de notre premier malade, la seule complète, nous pourrions (coloration cutanée mise à part) ne rien changer au tableau que nous venons de reproduire.

Le Kala-Azar, découvert dans les Indes anglaises, n'est pas absolument spécial à ce pays; des cas en ont été observés et décrits en Chine, aux Philippines, en Arabie, en Egypte et tout récemment en Crète. L'existence en Tunisie de cette maladie ne serait donc pas un fait extraordinaire. C'est d'ailleurs sous le nom de Kala-Azar que nous avons présenté à l'Académie de Médecine, M. Cassuto et moi, l'observation de notre premier malade. Encore maintenant, nous serions tout prêt à identifier les cas observés en Tunisie avec la maladie asiatique, si ces cas ne présentaient tous trois une particularité très spéciale : l'*âge des malades*. Il s'agit en effet, dans ces trois cas, de tout jeunes enfants; à l'époque où ils ont commencé à être malades, leur âge était respectivement de 5 ou 6, 18 et 20 mois. Or, la notion d'âge ne paraît jouer aucun rôle dans l'étiologie du Kala Azar qui, aux Indes, frappe surtout les adultes.

Des quatre cas observés en Egypte, trois concernent également des adultes, le quatrième un garçon de 14 ans; le cas récent découvert en Crète (G. J. Stoney Arch. Journ. roy. Army méd. Corps sept.-novembre 1907) est celui d'un soldat. L'avenir fera voir si le hasard seul a fourni à l'observation des médecins tunisiens comme premiers malades trois jeunes enfants.

En attendant, nous estimons qu'il y a lieu de faire des réserves et si nous devons ranger nos observations sous une étiquette clinique déjà connue, ce n'est pas du Kala-Azar, maladie plutôt asiatique, que nous les ferions relever mais de certains cas d'*anémie splénique infantile*, étudiés plus spécialement en Italie.

C'est à M. Mesnil, Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur que nous devons d'avoir eu l'attention attirée du côté de cette maladie encore obscure. Nous connaissions déjà le résumé⁽¹⁾ qu'il avait fait paraître en 1906 d'un travail de G. Pianese (de Naples) intitulé : *Sull' anemia splenica infantile* (avec ce sous-titre suggestif. *Anemia infantum à Leishmania*).⁽²⁾

Nous avons demandé à M. Pianese de vouloir bien nous adresser son

(1) *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1906, p. 543.

(2) 4^e Comunicazione con dimostrazione di preparati, fatta alla 29 Reunione dei Patologi in Roma (maggio 1906).

Extrait de la *Gazetta internazionale di Medicina*, année VIII, Naples 1905 — Imprimerie du Journal, via Pellegrini a Toledo 5.

travail et des préparations de ses cas; nous avons reçu ce travail et nous l'en remercions vivement; les préparations ne nous sont pas encore parvenues.

L'anémie splénique infantile, décrite pour la première fois par Henoch (1881), est également désignée sous les noms d'anémie splénique infectieuse, anémie pseudo-leucémique des enfants. Elle a fait l'objet d'un grand nombre de travaux, principalement en Italie, où la maladie paraît être ou plus fréquente ou mieux connue. Parmi les auteurs qui l'ont plus spécialement étudiée nous devons citer F. Fede⁽¹⁾ qui lui a consacré une série de publications à partir de l'année 1888, G. Somma⁽²⁾ V. Jaksh⁽³⁾, enfin Pianese.

L'anémie splénique infantile est une affection des tout jeunes enfants (1^{re} et 2^e année). Fede distingue deux formes, l'une fébrile, l'autre non fébrile. Cette dernière correspond au type décrit par Henoch; elle se caractérise par l'hypertrophie de la rate, de légers œdèmes siégeant à la face et aux extrémités, un amaigrissement et une anémie profonds; il y a des troubles digestifs, parfois des hémorrhagies et une éruption pétéchiale; l'appétit peut être conservé; les urines ne présentent jamais d'albumine.

La seconde forme, la plus importante au point de vue qui nous occupe, se caractérise, pour Fede, par une fièvre très irrégulière, de type variable, continue, renittente ou intermittente, procédant par poussées alternant avec des périodes d'apyrexie, et durant des mois. Il existe des troubles gastro-intestinaux en particulier de la diarrhée, quelquefois de l'ictère. La rate est volumineuse, le foie hypertrophié. Les lésions sanguines consistent dans la diminution du nombre des globules rouges (1.600 000 dans certains cas); le nombre des globules blancs et la formule leucocytaire seraient variables; les éosinophiles sont absents. La maladie se termine généralement par la mort. L'autopsie ne montre rien de bien spécial.

Dans ses deux formes, l'anémie splénique infantile se distingue des anémies leucémiques par l'absence de toute hypertrophie ganglionnaire.

(1) Francesco FEDE — *Riforma Medica*, 2^e et 3^e leçons inaugurales (1883-1889); *Accademia Medico-chirurgica di Napoli* (1889 et 1890); *Congresso dell'Associazione Medica in Padova*; 1^{er} *Congresso it. de pediatria a Roma* (octobre 1890); la *Pediatria*, 1^{re} année, 1^{er} numero, 1893 — Les idées de Fede sur l'anémie splénique infantile qu'il nomme *anemia splenica infettiva* sont exposées en détail dans ce dernier article et résumées dans les commentaires dont il accompagne sa traduction du *Traité des maladies des enfants* de Baginsky (2^e édition italienne p. 333 et suivantes. Vallardi éditeur, Milan);

Il faut ajouter à cette liste les travaux de plusieurs élèves de Fede : CIMA, la *Pediatria*, 1902, n° 10. PETRONE, la *Pediatria*, 1905, n° 5 à 10 et *Archives de Méd. expér.*, 1907, n° 6, etc. Nous remercions vivement M. le professeur Fede qui a bien voulu nous communiquer la presque totalité de ces travaux. Ils nous sont parvenus malheureusement trop tard pour que nous puissions les utiliser, ainsi que nous l'aurions désiré. Nous reviendrons ultérieurement sur ces mémoires lorsque nous traiterons à nouveau l'anémie splénique infantile.

(2) SOMMA *Dell'anemia splenica infantile* — Naples 1090. Cette monographie paraît épuisée.

(3) V. JAKSH. — *Prager. Med. Wochenschrift*, 1890.

L'étiologie en est obscure ; Cardarelli en aurait rencontré plusieurs cas chez des enfants de la même famille. ⁽¹⁾

Il ne semble pas qu'il existe une barrière bien nette entre les deux formes décrites par Fede. Nous serions plutôt portés, d'après ce que nous avons lu, à considérer l'anémie splénique infantile comme une étiquette sous laquelle se cachent des maladies diverses que le progrès de nos connaissances nous apprendra à différencier, ce que nous ne savons encore faire actuellement.

Pianese, dont l'opinion se rapproche de la nôtre, donne des cas observés par lui, une description brève et générale qui permettrait de les ranger plutôt dans la seconde classe de Fede.

Les premières recherches expérimentales pratiquées sur l'anémie splénique infantile ont fait attribuer cette maladie à diverses bactéries isolées de la rate à l'autopsie. Pianese lui-même avait autrefois décrit comme agent causal de l'infection un microbe qu'il identifie aujourd'hui avec le *bacterium coli*. Il fut conduit à abandonner sa première hypothèse à la suite des résultats que lui fournit l'autopsie d'un jeune enfant, pratiquée dans des conditions exceptionnelles, une heure seulement après la mort. Les cultures faites avec la pulpe splénique restèrent stériles; il n'existait dans les organes aucune bactérie libre, tandis que certaines cellules de la rate, du foie et de la moelle des os, étaient remplies de granulations spéciales se teignant par les couleurs basiques.

Dans quatre autres cas, plus tard, Pianese retrouva des figures analogues. Par contre, l'examen de sept autres malades ne lui donna que des résultats négatifs.

Les corpuscules intracellulaires observés par Pianese sont pour lui des éléments de nature spéciale. Ils mesurent de 3 à 4 μ . Leur structure, mal visible lorsque ces corps sont très nombreux et en contact, devient au contraire manifeste lorsqu'ils sont rares et écartés ; on leur reconnaît alors un nucléole central, arrondi, bien délimité, basophile et un protoplasma acidophile, tantôt homogène, tantôt granuleux, nettement entouré par une membrane. Ces corps sont généralement arrondis, le nucléole dans ce cas, occupe une position centrale, mais ils peuvent être ovales ou piriformes, le nucléole devient alors excentrique. Sur certains éléments plus allongés, il prend même la forme d'un bâtonnet. On peut compter jusqu'à 50 corpuscules par cellule ; leurs dimensions, égales chez un même hôte, varieraient d'une cellule à l'autre. Les éléments parasités mesurent de 25 à 30 μ , leur noyau présente des altérations variées ; ils siègent dans la pulpe splénique entre les lacunes sanguines ou autour d'elles, jamais dans les follicules ; dans le foie, ils sont toujours situés

(1) *Boll. dell. Acad. medicochirurgica di Napoli*, II, Année, 1890. On peut rapprocher de cette constatation ce fait que le Kala-Azar, dans certaines régions de l'Inde, paraît épidémique.

entre les capillaires sanguins ; dans la moelle osseuse, ils n'offrent pas de disposition spéciale. Groupés dans la moelle des os et dans la rate, ils sont presque toujours isolés dans le foie. En raison de leurs caractères, l'auteur les considère comme des cellules endothéliales plus ou moins modifiées. Le sang périphérique ne présente ni corpuscules libres, ni cellules parasitées.

Cette description donnée, Pianese discute sur la nature de ces corps. Il se refuse à y voir des produits d'origine cellulaire ou des bactéries. Il incline plutôt à penser que ce sont des protozoaires et comme il vient d'avoir connaissance des premiers travaux de Leishman et Donovan, ses doutes font place à une brusque certitude et il conclut à l'identité de ces corpuscules avec les formes parasitaires décrites dans le Kala-Azar.

Il suffit de rapprocher ces constatations des descriptions que nous avons données de nos cas pour se rendre compte qu'il y a entre elles une identité parfaite, mais que les préparations de Pianese, colorées par une méthode imparfaite ne pouvaient entraîner une conviction définitive ; le grand et le petit Karyosome, si caractéristiques des corps de Leishman, n'ont pas été observées par l'auteur ou plutôt confondus et décrits comme les formes variables d'un même et unique nucléole.

Les déductions de Pianese n'en sont pas moins justes. De bonnes observations cliniques et de constatations microscopiques incomplètes, il a tiré une conclusion exacte à laquelle les trois observations tunisiennes et les recherches expérimentales dont deux d'entre elles ont été le point de départ (examen microscopique, cultures) viennent donner une valeur indiscutable.

Si nos recherches personnelles et celles qui leur feront suite doivent avoir pour conséquence d'amener les médecins à dégager du bloc encore confus de l'anémie splénique infantile, une maladie spéciale, voisine du Kala-Azar et non identique à lui, il sera juste d'attribuer le premier mérite de cette conception aux travaux de Giuseppe Pianese et de ses collègues de l'Ecole de Naples.

V. — Conclusions

1^{re}. — Il existe en Tunisie une infection spéciale, dont trois cas ont été observés seulement jusqu'à présent, à Tunis et à la Goulette. Dans ces trois cas, les malades étaient des enfants de moins de deux ans, de nationalité française.

Cette maladie, voisine par ses symptômes du Kala-Azar, paraît identique à certains cas d'anémie splénique infantile, décrits plus particulièrement dans le sud de l'Italie. La terminaison ordinaire paraît être la mort. Notre seconde observation, malgré sa terminaison fatale, semble

cependant montrer que l'atoxyl pourra être essayé avec un certain espoir dans le traitement de cette maladie, dont le diagnostic précoce s'impose, si l'on veut intervenir à temps. Ce diagnostic, dans l'état actuel de nos connaissances, ne peut être réalisé que par la ponction de la rate pratiquée pendant la vie.

L'étiologie de cette infection est jusqu'à présent inconnue.

2°. — L'agent pathogène est un protozoaire, impossible à distinguer par ses caractères morphologiques des corps de Leishman. Comme eux, c'est un parasite intracellulaire. Nous l'avons rencontré très abondant dans la rate, abondant dans le foie, exceptionnel dans les ganglions lymphatiques et dans le sang. Son siège habituel paraît être l'endothélium des vaisseaux.

3°. — La culture de ce microbe se fait très facilement à 22° dans l'eau de condensation des tubes de gélose sanglante (milieu de Novy et Neal); les repiquages sont aisés.

Les formes de culture se présentent sous l'aspect d'infusoires uniflagellés, dépourvus de membrane ondulante, parfaitement identiques aux corps de Leishman cultivés par Rogers en sang citraté.

4°. — En attendant que des recherches expérimentales viennent montrer si notre parasite doit être identifié ou non avec celui du Kala-Azar, semblable lui-même morphologiquement au protozoaire décrit par Wright dans le bouton d'Orient, nous proposons d'englober sous le terme commun de *Leishmania* ces trois espèces pathogènes si voisines et de les distinguer par les noms suivants :

Leishmania Wrighti, agent du bouton d'Orient.

Leishmania Donovan, agent du Kala-Azar.

Leishmania infantum, agent des cas d'infection splénique infantile, voisins du Kala-Azar, observés en Italie et dans la Régence de Tunis.⁽¹⁾

Tunis, 15 janvier 1908

(1) Depuis la rédaction de cet article nous avons eu l'occasion d'observer avec M. Conseil, un troisième enfant atteint de Kala-Azar. L'observation en sera publiée dans le prochain fascicule de ces *Archives*. Les cultures sur milieu Novy-Neal ont été positives. Il s'agit dans ce cas d'un enfant indigène.

